

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Prižmić**

**UTJECAJ PERORALNOG ANTIKOAGULANSA VARFARINA NA ISHOD  
LIJEČENJA KRONIČNIH SUBDURALNIH HEMATOMA NA ZAVODU ZA  
NEUROKIRURGIJU KBC SPLIT OD 2010. DO 2018. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2018./2019.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.**

**Split, lipanj 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Prižmić**

**UTJECAJ PERORALNOG ANTIKOAGULANSA VARFARINA NA ISHOD  
LIJEČENJA KRONIČNIH SUBDURALNIH HEMATOMA NA ZAVODU ZA  
NEUROKIRURGIJU KBC SPLIT OD 2010. DO 2018. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2018./2019.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.**

**Split, lipanj 2019.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	4
1.1.1. Anatomija .....	5
1.1.2. Epidemiologija .....	8
1.1.3. Patologija .....	9
1.1.4. Patofiziologija .....	11
1.1.5. Čimbenici rizika .....	13
1.1.6. Klinička slika .....	14
1.1.7. Radiološki nalaz .....	15
1.1.8. Liječenje .....	17
1.2.1. Kemijska svojstva, farmakokinetika i mehanizam djelovanja varfarina.....	20
1.2.2. Način primjene, doziranje i nuspojave .....	21
1.2.3. Interakcije s lijekovima i antagoniziranje učinaka lijeka .....	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	23
3. MATERIJALI I METODE .....	25
3.1. Ispitanici .....	26
3.2. Mjesto studije.....	26
3.3. Organizacija studije.....	26
3.4. Opis istraživanja.....	26
3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	27
3.5.1. Mjere ishoda .....	27
3.5.2. Statistička obrada podataka.....	27
4. REZULTATI.....	28
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČCI .....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	37
8. SAŽETAK .....	44
9. SUMMARY .....	46
10. ŽIVOTOPIS .....	48

*Edisu i Jeleni*

## **1. UVOD**

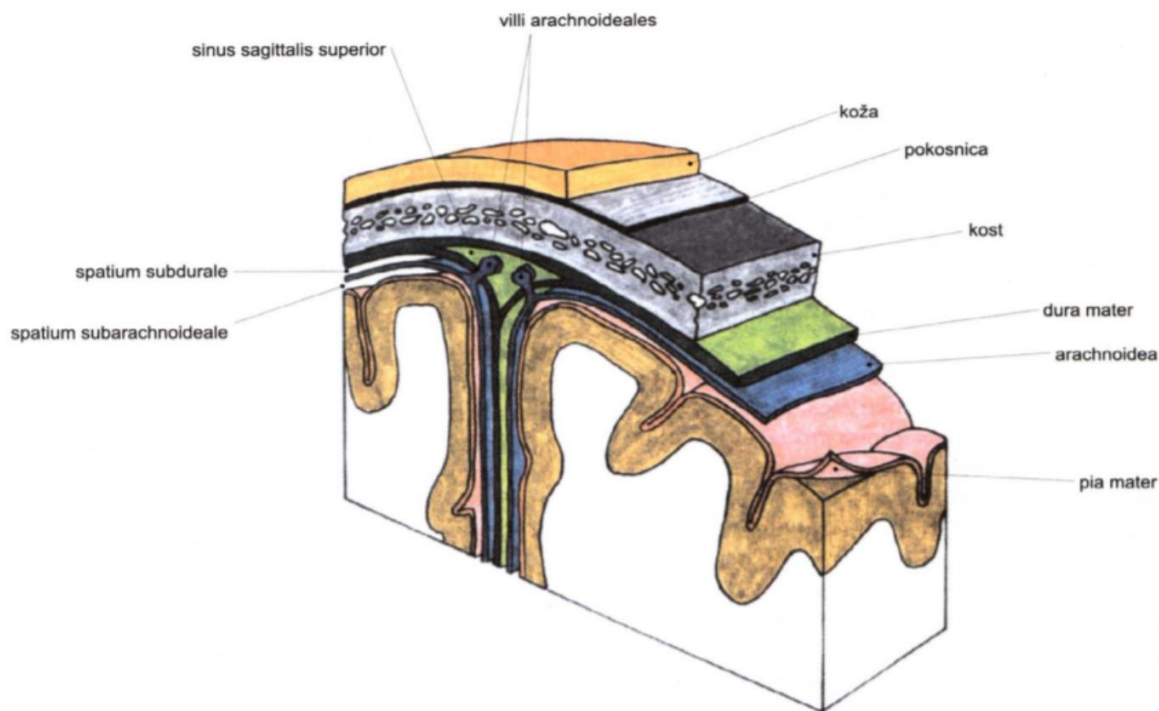
### 1.1.1. ANATOMIJA

Središnji se živčani sustav čovjeka sastoji od mozga i leđne moždine. Radi se o strukturama iznimno osjetljivim na mehanička oštećenja pa su zato fiziološki zaštićeni na nekoliko razina. Strukture središnjeg živčanog sustava nalaze se unutar koštanog oklopa – lubanje i kralješnice. Obavijene su trima moždanim ovojnica i, konačno, uronjene u cerebrospinalni likvor (1).

Vanjska se ovojnica naziva dura mater ili *pachymeninx*. Građena je od gusto isprepletenih snopova vezivnih vlakana. Na nekim je mjestima unutar lubanjske šupljine dura čvrsto prirasla uz kost. Spinalna dura jedinstvena je ovojnica, dok moždanu duru tvore dva sloja: periostalni, vanjski sloj i meningealni, unutarnji sloj. Periostalni list obavlja unutarnju stranu lubanje i obiluje krvnim žilama i živcima – zapravo se radi o pokosnici tj. periostu unutarnje strane kostiju lubanje. Meningealni je sloj građen od sloja rahlog vezivnog tkiva prekrivenog jednoslojnim mezenhimalnim epitelom te je u dodiru s arahnoidalnom moždanom ovojnicom. Na nekim je mjestima podvostručen i čini tzv. duplikature dure koje oblikuju vezivne pregrade između pojedinih dijelova mozga. To su: *falx cerebri*, *falx cerebelli*, *tentorium cerebelli* i *diaphragma sellae*. Dura ima vlastite krvne žile i živce. Najveća opskrba arterija jest *a.meningea media*, ogranak *a.maxillaris*, a arterijama su pridružene meningealne vene pratilice. Dura svojim ograncima inerviraju V., X. i XII. kranijalni živac (1–3).

*Leptomeninx* je zajedničko ime za paučinastu i meku moždanu ovojnicu, upravo zahvaljujući njihovoj sličnosti u građi. *Arachnoidea* ili paučinasta ovojnica središnja je moždana ovojnica nježne građe. Uz kolagen, sadrži i elastična vlakna. Rostralno, od dure je odijeljena potencijalnim subduralnim prostorom, dok se kaudalno nalaze stvarni subarahnoidalni prostor i meka moždana ovojnica. Daje mnoštvo malih trabekula koji premošćuju subarahnoidalni prostor, a nema ni vlastitih krvnih žila ni živaca (1–3).

Pia mater, meka ovojnica mozga, izravno pranja uz moždani korteks i, za razliku od arahnoidije, ulazi u moždane sulkuse te presvlači sve giruse prateći anatomiju velikog mozga. Brazde malog mozga oblaže samo djelomično. Čine je pia intima i epipijalno tkivo. Bogato je opskrbljena krvnim žilicama, a inervirana je simpatičkim vlaknima koja stižu prateći arterije. Čvrsto je prirasla uz endim moždanih komora i na nekim se mjestima formirala *tela choroidea*, čija je osnovna uloga lučenje cerebrospinalne tekućine (1–4).



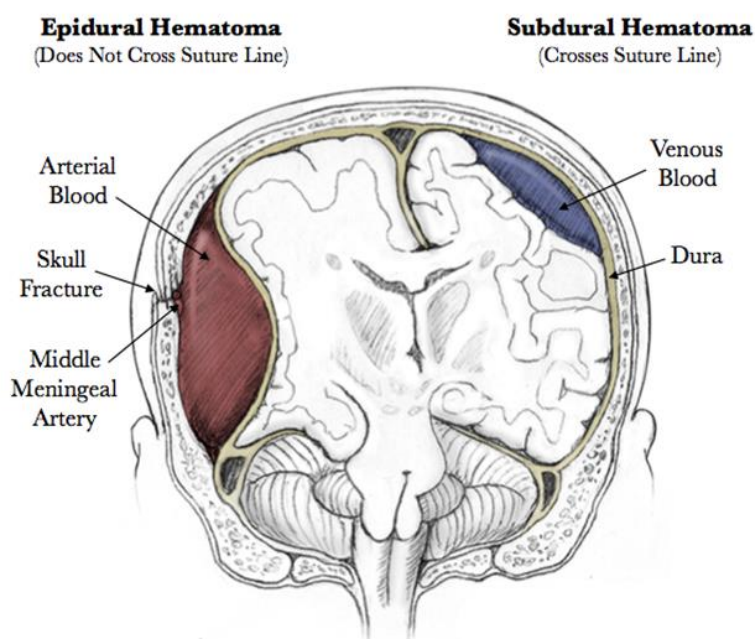
**Slika 1.** Moždane ovojnice. Preuzeto iz: Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: Medicinska naklada; 1997. str. 203.

Postoji nekoliko anatomskih prostora između lubanje i mozga (Slika 1). Počevši od vani prema unutra, prvi na redu jest epiduralni prostor. Radi se o potencijalnom (virtualnom) prostoru između lubanjskih kostiju i periostalne dure mater. Prostor postaje stvaran u patološkim uvjetima, najčešće nakon traume glave, prijeloma kosti i puknuća središnje meningealne arterije. Krv pod visokim tlakom ulazi u epiduralni prostor i u kratkom vremenu disecira duru od kosti pa sve do lubanjskih sutura – zato ovaj entitet (epiduralni hematoma) ima klasični radiološki nalaz hiperdenziteta oblika bikonveksne leće. Kako se radi o arterijskom krvarenju, ne postoji mogućnost autotamponade i često je potrebno učiniti operacijski zahvat (Slika 2). Znatno su rjeđa epiduralna krvarenja venske etiologije (meningealne vene pratilice, venski sinusi) (2).

Dva sloja dure mater, inače priljubljena, na nekim se mjestima razdvajaju i formiraju šupljine – venske sinuse. Sinusi su venski kanali obloženi endotelom koji sakupljaju vensku krv iz lubanjske šupljine i odvođuju je preko sigmoidnog sinusa u unutarnju jugularnu venu. Stijenke sinusa mjestimično sadrže lateralna proširenja u kojima se nalaze arahnoidne granulacije, mjesta resorpcije cerebrospinalnog likvora u venski krvotok (2, 3).

Subduralni prostor (lat. *cavum subdurale*) uski je prostor koji odvaja duru od arahnoideje. Radi se o virtualnom prostoru, odnosno o sloju tzv. graničnih stanica dure između tvrde i paučinaste moždane ovojnice. Ovaj je granični sloj rahle konzistencije pa u slučaju patološkog procesa (primjerice krvarenja) krv bez poteškoća razdire vezivo i stvara pravi, realni prostor te formira subduralni hematoma (Slika 2). Radi se najčešće o krvarenju venske etiologije, karakterističnom za učestale manje traume i padove starijih muškaraca, alkoholizam i moždanu atrofiju. Prema vremenu nastanka subduralno krvarenje može biti: akutno, subakutno te kronično. Entitet se radiološki, na snimkama kompjuterizirane tomografije (CT), najčešće prezentira kao homogena i izdužena polumjesečasta tvorevina, denziteta ovisnog o vremenu nastanka (3).

Zadnji prostor jest subarahnoidalni prostor – *cavum subarachnoidale*. Radi se o prostoru između paučinaste i meke moždane ovojnice. Sadržava početne dijelove svih kranijalnih živaca i velike krvne žile. Ispunjen je cerebrospinalnim likvorom. Presvođuju ga mnogobrojni vezivni tračci nježne građe koji povezuju arahnoideju s pijom. Na bazi mozga i u moždanim fisurama nalaze se jabučasta proširenja subarahnoidalnog prostora koja sadržavaju veću količinu cerebrospinalne tekućine, a nazivaju se subarahnoidalne cisterne. Ovdje se događaju tzv. subarahnoidalna krvarenja. U slučaju krvarenja iz arterija baze mozga (npr. rupture bobičaste aneurizme Willisovog prstena), krv se izlijeva u ovaj prostor i uzrokuje naglu i intenzivnu glavobolju (1–4).



**Slika 2.** Epiduralni i subduralni hematoma (preuzeto s <https://www.ebmconsult.com>).

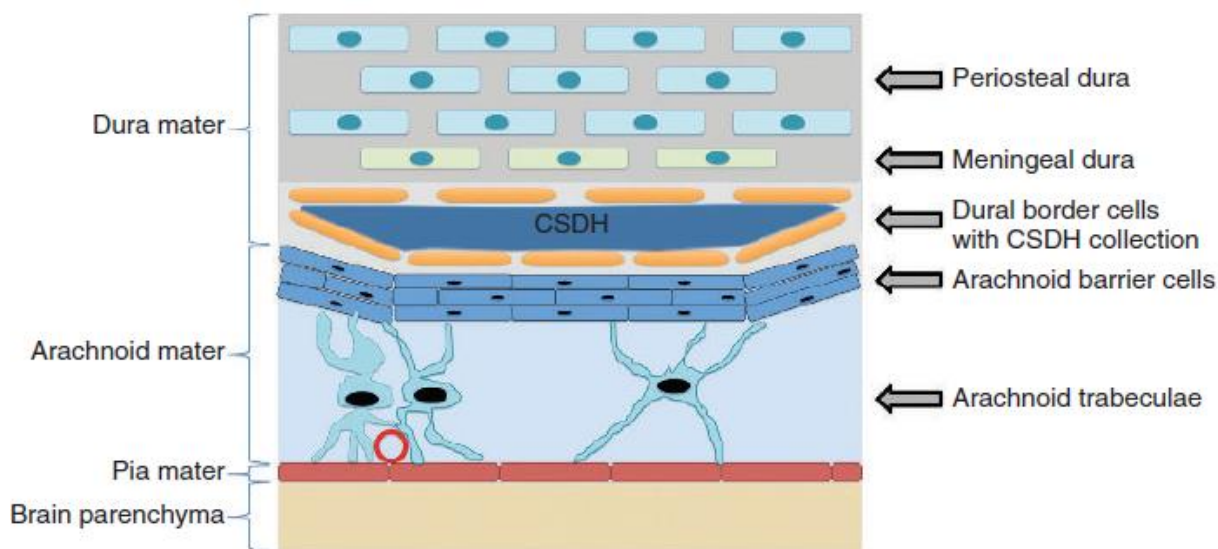


### 1.1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Kronični subduralni hematom (KSDH) jedan je od najčešće liječenih neurokirurških entiteta. Američka udruga neurokirurga prijavila je u 2006. godini preko 43 000 trepanacija za evakuaciju ekstraaksijalnih hematoma, kako subduralnih tako i epiduralnih (5). Točna incidencija KSDH nije poznata. Na otoku Awaji u Japanu, u razdoblju od 1986. do 1988. godine, prijavljeno je 13 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje. Pojavnost se povećavala usporedno s dobi pacijenata, s 3,4/100 000 u mlađih od 65 godina do 58/100 000 u starijih pacijenata (6). U veteranskim bolnicama New Yorka incidencija je iznosila 39 slučajeva na 100 000 stanovnika (između 2000. i 2012. godine) (7), dok je za dvogodišnje razdoblje (2005. – 2007.) u Miyagi centru za traumatske ozljede glave ista bila nešto manja: 21 slučaj na 100 000 stanovnika godišnje (8). Također, slična incidencija KSDH vidljiva je i u novorođenačkoj dobi. KSDH novorođenčadi nastaju najčešće kao posljedica neprepoznatog tj. neliječenog *shaken baby* sindroma, a nerijetko i zbog neprepoznate traumatske ozljede glave (9). KSDH je tri puta češći u muškaraca (10). Tipičan je pacijent stariji muškarac atrofičnoga mozga, često alkoholičar, s manjom povredom glave u anamnezi. Najčešći su uzrok nastanka KSDH u mlađih pacijenata prometne nesreće, dok u starijih pacijenata prevladavaju padovi na istoj razini (11). Trend porasta incidencije KSDH aktualan je ponajprije zahvaljujući općem starenju populacije, ali i poboljšanju slikovnih dijagnostičkih metoda te medicinske skrbi u cijelosti. Očekuje se da bi se incidencija KSDH trebala udvostručiti do 2030. godine. KSDH je nerijetko sklon ponovnom pojavljivanju, koje ponajprije ovisi o tipu hematoma, ali i primijenjenom načinu liječenja. Ohba i Kinoshita su u svome radu iz 2012. godine prikazali stopu rekurencije koja varira od 2,3 do 33 % (12). Konačni se ishod liječenja razlikuje od ustanove do ustanove, što je razlogom oscilacije mortaliteta između 5 i 16 % (13, 14).

### 1.1.3. PATOLOGIJA

Intrakranijska krvarenja najčešće nastaju kao posljedica izravnog, traumatskog oštećenja krvne žile, no mogu nastati i kao spontana (incidentna) krvarenja kada se povezuju s antikoagulantnom terapijom, hipertenzijom i drugim pripadajućim komorbiditetima. Osim subduralnog hematoma, postoje i epiduralni te intracerebralni hematomi, kao i subarahnoidalno krvarenje (3).



**Slika 3.** Moždane ovojnice i sloj „graničnih stanica dure mater“ – mjesto formiranja subduralnog hematoma. Preuzeto iz: Winn H. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 311.

Subduralni hematom (lat. *hematoma subdurale*) jedan je od četiriju oblika intrakranijskoga krvarenja. Radi se o nakupljanju krvi u virtualnom prostoru između dure mater i arahnoideje. Dura se sastoji od stanica fibroblasta i velike količine ekstracelularnoga kolagena. Unutrašnji dio dure čini sloj „duralnih graničnih stanica“ (DGS; engl. *dural border cell layer*). Izgrađuju ga spljoštene stanice sa sinusoidnim nastavcima i ekstracelularni prostor ispunjen amorfnim matriksom (15). Izvanstanični prostor ne sadržava kolagen i postoji jako malo tzv. tijesnih spojeva među stanicama (engl. *tight junctions*), koji dodatno oslabe u patološkim uvjetima (16). Ovaj je sloj na nekim mjestima pričvršćen za arahnoideju, spoj je tvrde i paučinaste moždane ovojnice (Slika 3). Smatra se da ne postoji pravi subduralni prostor, kao što je to tradicionalno bilo tumačeno kroz povijest, već da mu odgovara sloj DGS – zbog njegove rahlosti i nježne strukture, krvarenja u patološkim uvjetima razdiru ovaj sloj i formiraju tkivni prostor koji će u konačnici biti ispunjen krvlju (17).

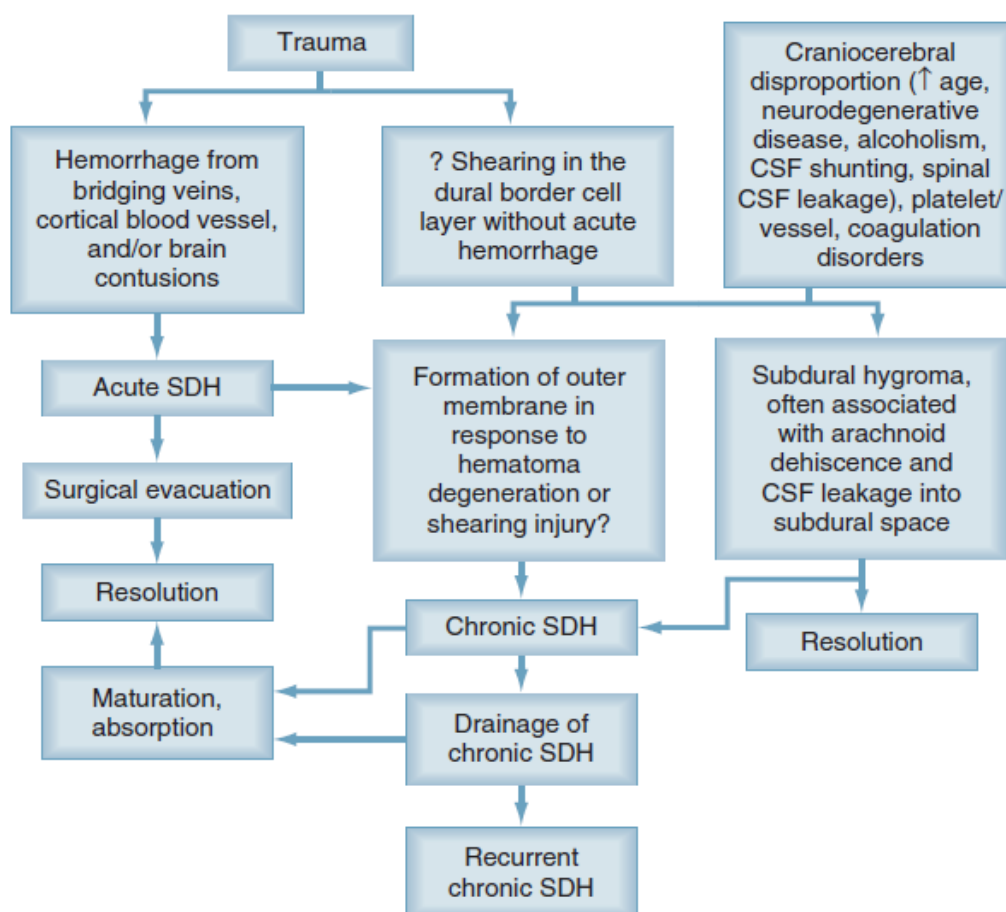
Ovisno o vremenu proteklom od trenutka ozljede do formiranja subduralnoga hematoma, razlikujemo tri klinička entiteta: akutni, subakutni i kronični subduralni hematom. Akutni subduralni hematom oblikuje se unutar 3 dana od traume. Klinička je slika impresivna i karakterizirana brзом neurološkom deterioracijom, a prognoza je često jako loša – smrtnost iznosi i preko 30 %, čak i kada je odgovarajući neurokiruški zahvat učinjen na vrijeme. Subakutni subduralni hematom razvija se u vremenskom intervalu od 3 do 20 dana nakon ozljede. Klinička je slika često nespecifična, a nije rijetkost ni da se previdi na kompjuteriziranoj tomografiji zbog svoje izodenzne radiološke prezentacije (3, 4).

Kronični subduralni hematom definira se kao krvarenje u subduralni prostor staro najmanje 3 tjedna, a klinička prezentacija obično postaje vidljiva tek nakon 6 tjedana, pa čak i nekoliko mjeseci nakon inicijalne traume. KSDH su enkapsulirane i spljoštene strukture najčešće locirane nad jednim cerebralnim konveksitetom, a bilateralni su u 19 % slučajeva (18). Membrana ovog hematoma slična je granulacijskom tkivu koje se razvija nakon ozljede dermisa – razvija se proliferacijom stanica dure i DGS-a uz urastanje duralnih kapilara u tkivo (15, 19), a još je sredinom 19. stoljeća Virchow otkrio i opisao upalnu komponentu formiranja KSDH (20). Hematom sadržava tekućinu koja može biti različitih konzistencija, ali i boja: od jarko žute do tamno-smeđe boje, a opisuju se kao boja kave, crnog vina ili motornog ulja (21).

U diferencijalnoj dijagnostici subduralnog hematoma potrebno je razlikovati jedan klinički sličan entitet. Radi se o subduralnom higromu. Na CT- presjeku ponekad ih je teško razlikovati te je potrebno učiniti magnetsku rezonanciju (MR). Subduralni higromi nakupine su cerebrospinalnog likvora u subduralnom prostoru. Uzrok je najčešće razdor arahnoidne (traumatske etiologije) i stvaranje shunta kojim likvor dolazi iz subarahnoidalnog u subduralni prostor. Higrom se postupno širi i oponaša ekspanzivni karakter subduralnoga hematoma. Imaju sličan klinički tijek te istovjetnu dijagnostiku i operacijsko liječenje (3).

#### 1.1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Danas je općeprihvaćeno mišljenje da KSDH nastaje kao rezultat neprimjerene resorpcije akutnog subduralnog hematoma. Ovu teoriju podupire mnoštvo serijski snimanih CT- presjeka, kao i klinička iskustva neurokirurga koji su pratili tijek razvoja od akutnog do kroničnog subduralnog hematoma (22). Međutim, u nekim je slučajevima utvrđeno da se KSDH razvija iz subduralnog higroma (23–25), dok postoje i autori koji tvrde da se velika većina KSDH razvija upravo iz prethodno postojećeg higroma (26) (Slika 4).



**Slika 4.** Patofiziološki tijek razvoja kroničnog subduralnog hematoma i predisponirajući rizični čimbenici. Preuzeto iz: Winn H. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 305.

Nakon početne ozljede i krvarenja, dolazi do aktivacije trombocita u hematoma i posljedičnog otpuštanja PDGF-a te zgrušavanja krvi koje uzrokuje daljnje otpuštanje trombina i fibrinogena (27, 28). Istovremeno, odvija se i hemoliza te se razbuktava upalni proces pod utjecajem PDGF-a (*Platelet-derived growth factor*), BFGF-a (*Basic fibroblast growth factor*), TGF $\beta$ -a (*Transforming growth factor beta*) i drugih citokina. Na mjesto upale stižu polimorfonuklearni leukociti, makrofagi i bazofili (29–31).

Slijedi proliferacija fibroblasta i miofibroblasta, formacija kolagena te angiogeneza. Stvara se granulacijsko tkivo i potiče fibrinoliza. Produkti su degradacije fibrina potentni stimulatori angiogeneze, dok svi faktori rasta pospješuju formaciju izvanstaničnoga matriksa, koji je građen od fibrina, fibronektina i hijaluronske kiseline (32).

Postoji mogućnost dodatnog krvarenja iz novostvorene kapilarne mreže zbog lučenja tPA (*Tissue plasminogen activator*) i sinteze metaloproteinaza matriksa (33–36) te se pretpostavlja da je rekurentna hemoragija iz vanjske membrane hematoma najprikladnije objašnjenje povećanja i ekspanzije KSDH (37, 38).

Osmotska (koloidno-osmotska) teorija jedno je od temeljnih objašnjenja nastanka KSDH. Predložili su je Gardner i sur. 1932. godine (39). Osmolarnost ovisi o broju molekula u nekoj tekućini, neovisno o njihovoj molekularnoj težini, dok je koloidno-osmotski tlak (onkotski tlak) definiran kao transmembranski tlak, ako je membrana nepermeabilna za molekule većih molekularnih težina (npr. albumin). Gradijent osmolarnosti između cerebrospinalnog likvora i tekućine kroničnog subduralnog hematoma uzrok je povećanja KSDH (imbibicija likvora i posljedično povećanje hematoma) (40). Međutim, novije studije opovrgle su ovu teoriju dokazujući da ne postoji razlika u osmolarnosti ni u onkotskom tlaku između likvora, plazme i tekućine unutar KSDH (41).

Iako je rekurentno krvarenje najvjerojatnije ključni čimbenik rasta KSDH, eksudacija i transudacija pridonose patogenezi njegovog širenja. Konačno, Labadie i Drapkin u svojim su studijama, neovisno jedan o drugome, prikazali kako je tijekom razvoja KSDH određen ravnotežom efuzije plazme i krvarenja iz novoformiranih membrana s resorpcijom tekućine (42, 43).

### 1.1.5. ČIMBENICI RIZIKA

Po Santariusu (44), temeljni su čimbenici rizika za nastanak KSDH starija dob, muški spol te traumatska ozljeda glave u anamnezi, kao i učestali padovi u razini. Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze jest 63 godine (isključujući subduralne kolekcije u novorođenčadi), a krivulja incidencije eksponencijalno raste u sedmom desetljeću života (45). Muškarci su vulnerabilnija skupina: pojavnost je gotovo trostruko veća u odnosu na žensku populaciju (10). Prema Greenbergu, nešto manje od 50 % KSDH može se povezati s traumatskom etiologijom i padovima (45). Najčešće se radi o minornim traumama kojih se pacijenti često ne sjećaju pa ih ni ne navode prilikom uzimanja anamneze. Osim toga, ni spontana tj. incidentna etiologija kao uzrok nastanka KSDH nije rijetkost (20 – 30 %). Bitni su čimbenici nastanka ovog kliničkog entiteta i prekomjerno uživanje alkohola te moždana atrofija (najčešće u međusobnoj svezi), epileptički napadaji, stanja smanjenog intrakranijalnog tlaka i shuntovi cerebrospinalne tekućine. Kontroverzna je uloga antikoagulantnih te antitrombocitnih lijekova. Studija sveučilišta u Cambridgeu pokazala je da je 20 % zaprimljenih bolesnika na njihovu kliniku s dijagnozom KSDH uzimalo antikoagulantnu, a čak 32 % antitrombocitnu terapiju (18).

### 1.1.6. KLINIČKA SLIKA

KSDH se najčešće razvija kao posljedica učestalih minornih trauma, kao što su padovi u razini. Od same traume, koje se pacijenti najčešće ni ne sjećaju, do prezentacije kliničke slike može proći od nekoliko dana do nekoliko tjedana. U osoba koje češće padaju teško je ustanoviti kojim je padom zapravo bio uzrokovan početak patofiziološke kaskade i posljedični razvoj kroničnog subduralnog hematoma (3, 45).

Tip KSDH, vrijeme nastanka i komorbiditeti razlikuju se od pacijenta do pacijenta pa tako i prezentacija varira između dviju krajnosti, od potpuno asimptomatske pa sve do impresivne kliničke slike s naglašenom neurološkom deterioracijom. Kliničkom slikom dominiraju smetnje hoda što predstavlja vodeći simptom, uključujući nesigurnost pri hodanju i česte padove u razini, a prisutne su u preko polovice pacijenata. Česte su i slabosti udova te progresivna kognitivna deterioracija (18), kao i glavobolja te jezične smetnje – pacijent teško pronalazi odgovarajuće riječi ili ima potpuni govorni arest, najčešće vezan uz lezije dominantne hemisfere (45). Akutna prezentacija promijenjenog stanja svijesti prisutna je u manjeg broja pacijenata, tek 10 – 20 % (*Glasgow Coma Scale score* <13). Najrjeđe izraženi simptomi bili su: kolaps, epileptički napadaji, inkontinencija, smetnje vida i povraćanje (manje od 1 % pacijenata) (18).

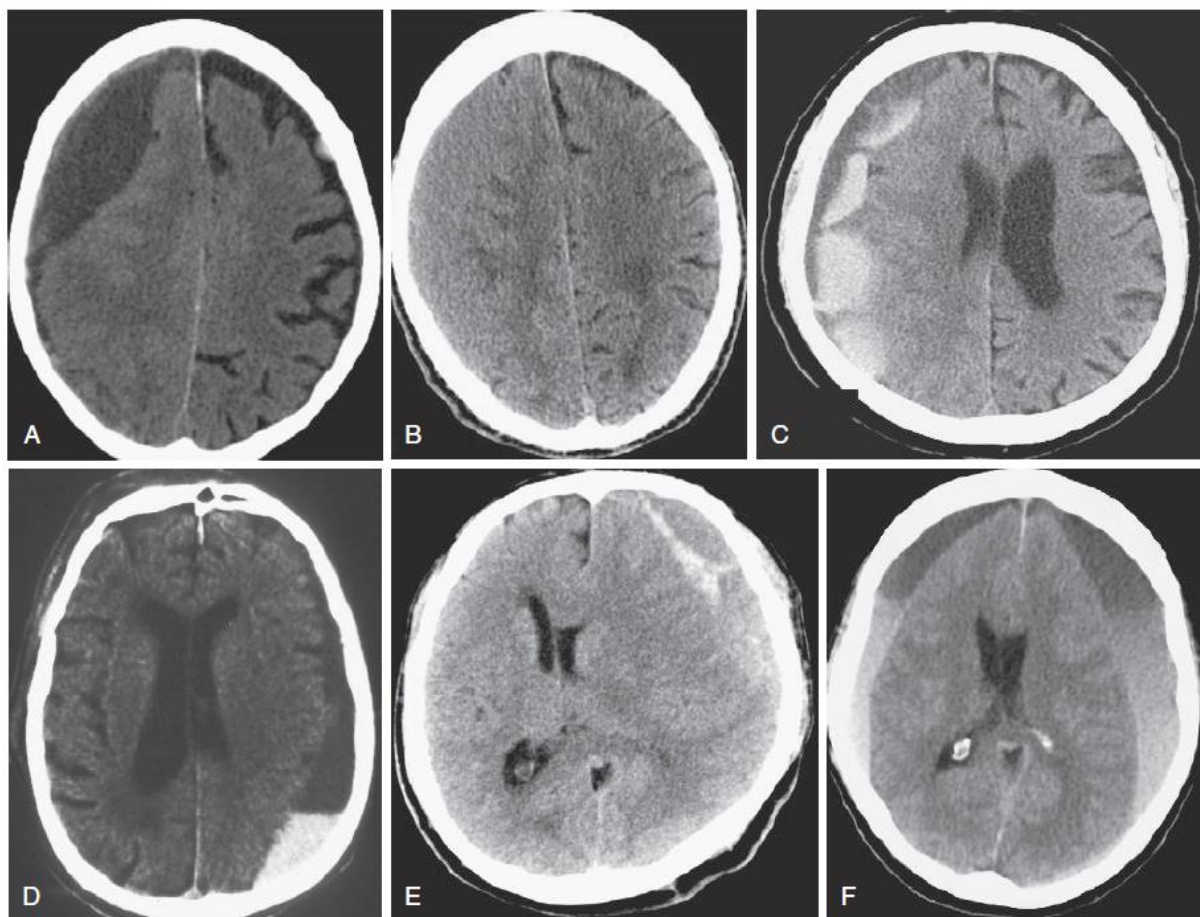
U procjeni težine kliničke slike najčešće se koriste dvije ljestvice: modificirana Rankinova ljestvica (gradus 0 – 6) i Markwalderova ljestvica (gradus 0 – 4) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Markwalderova ljestvica. Prilagođeno iz: Mulligan P, Raore B, Liu S, Olson JJ. Neurological and functional outcomes of subdural hematoma evacuation in patients over 70 years of age. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2013;4:250–6.

Gradus	Neurološka klinička slika
Gradus 0	Pacijent neurološki normalan.
Gradus I	Pacijent priseban i orijentiran, blagi simptomi (glavobolja) ili blagi neurološki deficit (refleksna asimetrija).
Gradus II	Pacijent pospan ili dizorijentiran ili varijabilnog neurološkog deficita (hemipareza).
Gradus III	Pacijent stuporozan, ali prikladno odgovara na bolni podražaj i/ili teški fokalni neurološki deficiti (hemiplegija).
Gradus IV	Pacijent komatozan s odsutstvom motornog odgovora na bolni podražaj i/ili decerebracijsko ili dekortikacijsko držanje.

### 1.1.7. RADIOLOŠKI NALAZ

Dijagnostička metoda izbora za kronični subduralni hematom jest kompjuterizirana tomografija (CT). Subduralni se hematomi prezentiraju kao semilunarne ili srpaste tvorevine, obično nad konveksitetom mozga. Za razliku od epiduralnih hematoma nisu ograničeni lubanjskim suturama, ali se ne mogu širiti s jedne hemisfere u drugu zbog postojanja podvostručenja dure mater (*falx cerebri*) (40).



**Slika 5.** Različiti prikazi KSDH na CT- presjecima. Homogeni hipodenzni (A), homogeni izodenzni (B), trabekulirani (C), separirani (D), laminarni (E), prijelazni (F). Preuzeto iz: Winn H. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 308.

KSDH klasificiraju se u nekoliko tipova, ovisno o izgledu na CT- presjeku (Slika 5). Homogeni oblik može biti hipodenzan, izodenzan i hiperdenzan. Laminarni ili miješani oblik karakterizira tanki sloj hiperdenziteta uz unutrašnju membranu hematoma. Idući, slojeviti oblik, može biti separirani i prijelazni tj. gradacijski. Postoji i trabekularni (multilokularni) oblik čije je liječenje i danas veliki kirurški izazov (40).



Ovisno o vremenu nastanka hematoma, razlikuju se denziteti slike: akutni subduralni hematom prikazuje se kao hiperdenzna struktura, subakutni kao izodenzna i blago hipodenzna, dok se kronični subduralni hematom prezentira kao područje hipodenziteta na CT- presjecima. Područje hipodenziteta predstavlja fibrinoliziranu i proteoliziranu krv u tekućem stanju, dok je hiperdenzitet (karakterističan za akutnu etiologiju) refleksija gustog i želatinoznog koaguluma krvi nad moždanom hemisferom (40, 45).

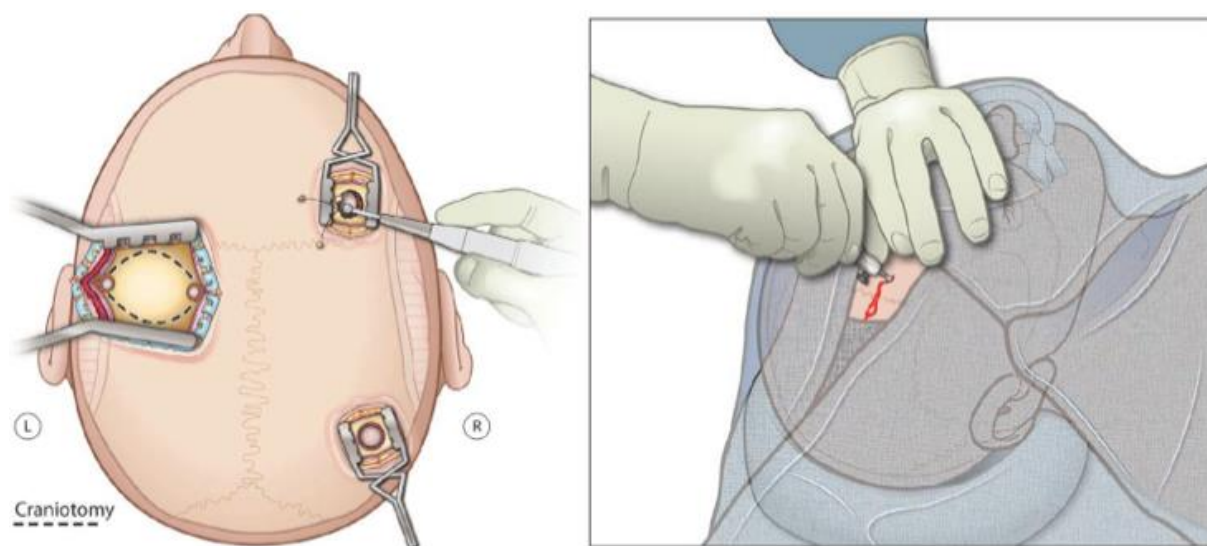
Kronični subduralni hematom na CT- presjeku ponekad nije moguće razlikovati od subduralnog higroma. Subduralni higrom nastaje kao posljedica traumatske rupture arahnoidalne ovojnice te rezultira curenjem likvora iz subarahnoidalnog u subduralni prostor. U takvim slučajevima magnetna rezonancija (MR) od iznimne je važnosti (46).

### 1.1.8. LIJEČENJE

Ne postoje univerzalna pravila za liječenje KSDH, a nije postignut ni konsenzus za većinu terapijskih metoda među stručnjacima. Dva su temeljna načina liječenja kroničnih subduralnih hematoma: konzervativni i kirurški pristup (3, 45).

Konzervativni se pristup malokad koristi, a rezerviran je za malenu skupinu pacijenata. Asimptomatski bolesnici s hematomima zanemarive veličine, kao i moribundni pacijenti te pacijenti u kojih je operacijski rizik prevelik zbog pripadajućih komorbiditeta, mogu profitirati od ovog načina liječenja. Na prvom mjestu, od vitalne je važnosti korigirati koagulopatiju i trombopatiju. Kao dodatne, ali još uvijek nedovoljno istražene metode, spominju se upotreba antiepileptičkih lijekova te kortikosteroida (47–49). Isto tako, preporučuje se češće praćenje pacijenata pomoću kompjuterizirane tomografije radi možebitnog pogoršanja stanja i potrebe za kirurškom intervencijom (45).

Kirurški pristup liječenju KSDH neurokirurška je svakodnevica i zlatni standard. Ovim načinom liječenja kroničnog subduralnog hematoma čak 80 % simptomatskih pacijenata pokazalo je hitro neurološko poboljšanje i povlačenje simptoma (50). Tri su osnovne korištene metode, a radi se o: kraniotomiji, trepanacijskoj kraniostomiji i *twist drill* kraniostomiji (Slika 6).



**Slika 6.** 1. Kraniotomija (L); 2. Trepanacijska kraniostomija (R); 3. Twist drill kraniostomija. Preuzeto iz: Ullman JS, Raksin PB. Atlas of Emergency Neurosurgery. 1. izdanje. New York: Thieme; 2015. str. 20.

Davnih 60-ih godina prošloga stoljeća kraniotomija je bila smatrana metodom izbora za evakuaciju KSDH. Međutim, vremenom je dokazano kako upotreba nekih novih tehnika rezultira značajno manjim morbiditetom i mortalitetom uz ekvivalentnu efikasnost: 1993. godine Hamilton i suradnici utvrdili su prednosti liječenja trepanacijskom i *twist drill* kraniostomijom nad kraniotomijom (51), a isto je ustanovio i Weigel nešto kasnije, 2003. godine (52).

Trepanacijska kraniostomija izvodi se tako da se bušilicom rade jedan ili dva otvora na lubanji, ovisno o instituciji i preferencijama operatera, veličine od 10 do 30 mm. Izvodi se u općoj anesteziji i metoda je izbora za sve nekomplikirane slučajeve. *Twist drill* kraniostomija podrazumijeva bušenje manjih rupa, promjera do 10 mm, a najčešće je rezervirana za pacijente teškog stanja s mnoštvom komorbiditeta za koje je opća anestezija prerizična. Karakterizira je češća rekurencija. Ovaj se zahvat izvodi u lokalnoj anesteziji, a nerijetko i na odjelu uz krevet bolesnika. Kraniotomija, kao složeniji zahvat i zahvat s najviše rizika od dosad nabrojenih, koristi se za pacijente sa značajnom akutnom komponentom hematoma (moguće aktivno krvarenje), hematome s formiranim multiplim membranama te za rekurentne KSDH. Izvodi se u općoj anesteziji. Lega i suradnici su 2010. prikazali trepanacijsku kraniostomiju kao najprikladniju metodu liječenja KSDH uz malu stopu rekurencije i zanemarivu incidenciju ozbiljnih postoperativnih komplikacija (53). U slučajevima organiziranog KSDH s već formiranim membranama, kraniotomija s membranektomijom ima značajno manju stopu rekurencije (7,6 %) u odnosu na trepanaciju i kraniotomiju bez membranektomije (do 20 %) (54). U postoperativnom praćenju 6 mjeseci nakon zahvata, rekurentni KSDH zabilježen je tek u 10 % pacijenata, dok je mortalitet bio nešto niži, i iznosio je 5 % (18). Kowtica i Brzeziński prikazali su postoperativne komplikacije na uzorku od 131 pacijenta, a bile su prisutne u njih 14,5 %: intrakranijalna hipotenzija (6,1 %), edem mozga (3 %), ponovno javljanje hematoma (2,3 %) i intracerebralni hematom (0,8 %) (55).

Dvije su velike retrospektivne studije provedene o načinu liječenja KSDH. Upitnici su slani neurokirurzima u Kanadi i Velikoj Britaniji. Kanadska studija (56) iz 2005. godine pokazala je da kanadski neurokirurzi preferiraju trepanacijsku kraniostomiju s dvije rupe za prvi zahvat (49,5 %), dok za rekurentne slučajeve podjednako koriste kraniotomiju i trepanacijsku kraniostomiju. Većina (80 %) koristi irigaciju i postavlja subduralni dren, a izbjegava korištenje kortikosteroida i antikonvulzijskih lijekova. Za razliku od toga, britanska studija (57) iz 2008. godine pokazala je da britanski i irski neurokirurzi većinom (80 %) izbjegavaju postavljanje subduralnoga drena. Metoda izbora je, kao i u Kanadi, trepanacijska

kraniostomija. Steroide koriste rijetko i to samo u konzervativnom toku liječenja. Dakle, terapijske metode još uvijek nisu unificirane i potrebno je provesti nekoliko randomiziranih prospektivnih studija za donošenje, na dokazima utemeljenih, zaključaka (3, 45, 47–49).

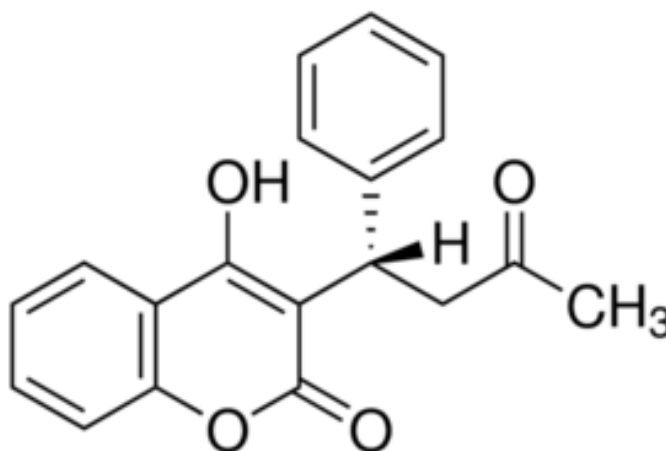
### 1.2.1. KEMIJSKA SVOJSTVA, FARMAKOKINETIKA I MEHANIZAM DJELOVANJA VARFARINA

Varfarin je antitrombotski lijek iz skupine kumarinskih antikoagulanasa (engl. *warfarin* od Winsconsin Alumni Research Foundation i nastavka „arin“ za pripadnost kumarinskim pripravcima). U primjenu je uveden 50-ih godina prošloga stoljeća pod tvorničkim nazivom „Coumadin“. Jedan je od najpropisivanijih lijekova ikada, a smatra se da se propisuje značajno manje u odnosu na stvarne potrebe populacije pacijenata (58).

Varfarin se najčešće rabi u obliku natrijeve soli, a apsolutna mu je biološka raspoloživost 100 %. Komercijalni je pripravak lijeka racemična smjesa – sastoji se od 2 enantiomera u omjeru 1 : 1 (dekstrorotatornog-R-varfarina i lijevorotatornog-S-varfarina, koji je četiri puta potentniji) (Slika 7). Gotovo čitav racemični varfarin vezan je za plazmatske albumine pa zato lijek ima mali volumen raspodjele i dugo poluvrijeme eliminacije (58).

Kumarinski antikoagulansi blokiraju  $\gamma$  – karboksilaciju glutamatnih ostataka na protrombinu i faktorima zgrušavanja VII, IX i X te na proteinima C i S. Karboksilacija proteina vezana je uz oksidaciju vitamina K, koji se zatim mora reducirati kako bi se reaktivirao. Varfarin onemogućuje redukciju inaktivnog vitamina K natrag u aktivni oblik (58).

Učinak varfarina postaje očit 8 – 12 sati nakon njegove primjene. Inhibicija koagulacije ovisi o poluvremenima eliminacije faktora zgrušavanja iz cirkulacije. Veće početne doze varfarina (do 0,75 mg/kg) ubrzavaju početak antikoagulantnog djelovanja, dok pri većim dozama od navedene brzina nastupa djelovanja više ne ovisi o dozi (58).



**Slika 7.** Lijevorotatorni-S-varfarin. Preuzeto iz: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ.

Temeljna klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 594-7.

### 1.2.2. NAČIN PRIMJENE, DOZIRANJE I NUSPOJAVE

Liječenje varfarinom započinje standardnom dozom od 5 do 10 mg/dan. Terapija velikim udarnim dozama stvar je prošlosti i opsoletno je u modernoj medicini. Nakon početne prilagodbe protrombinskoga vremena od tjedan dana, uvodi se doza održavanja (5 – 7 mg/dan). Protrombinsko vrijeme potrebno je održavati na 25 % normalne vrijednosti (58).

Raspon terapijskih doza definiran je vrijednostima INR-a (engl. *international normalized ratio*). INR približno odgovara omjeru bolesnikovog protrombinskog vremena i srednje vrijednosti normalnog protrombinskoga vremena u laboratoriju. U profilaksi i liječenju koagulopatija preporučuje se održavati INR vrijednost u rasponu od 2 do 3, dok je bolesnicima s umjetnim srčanim zaliscima ili stanjima izrazito povišenog rizika trombotskih incidenata poželjno održavati INR od 2,5 do 3,5 (58).

U literaturi je opisana i rezistencija na varfarin. Radi se o relativno rijetkom, genetski uvjetovanom stanju (mutacija gena za enzim vitamina K), ali uočena je i u bolesnika s uznapredovalom malignom bolešću probavnoga sustava (Trousseauov sindrom) (58).

Varfarin slobodno prelazi placentalnu barijeru i može uzrokovati krvarenja u fetusu. Isto tako, lijek može uzrokovati i ozbiljna oštećenja fetalnih kostiju. Stoga, varfarin je apsolutno kontraindicirano koristiti u trudnoći. On inhibira sintezu proteina C pa može, paradoksalno, uzrokovati vensku trombozu uz hemoragijski infarkt u raznim tkivima. Opisani su slučajevi kožne nekroze, kao i infarkti dojke, masnoga tkiva, crijeva te udova (58).

### 1.2.3. INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA I ANTAGONIZIRANJE UČINAKA LIJEKA

Oralni kumarini ulaze u brojne farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije s drugim lijekovima, ali i nekim bolestima. Najozbiljnije interakcije varfarina jesu one koje za rezultat imaju povećanje antikoagulantnog učinka i posljedično povećan rizik od krvarenja (58).

Najopasnije su interakcije s pirazonima fenilbutazonom i sulfinpirazonom (hipoprotrombinemija, peptički ulkus). Metronidazol, flukonazol i kotrimoksazol, kao i amiodaron, cimetidin i disulfiram također pridonose antikoagulantnom učinku lijeka. Osim već navedenih, i aspirin, bolesti jetre te hipertireoza pojačavaju farmakodinamske učinke varfarina (58).

Od lijekova koji smanjuju antikoagulantni učinak, na prvom su mjestu barbiturati, rifampicin i kolestiramin. Diuretici i vitamin K također su pripadnici ove skupine, kao i hipotireoza te nasljedna rezistencija na varfarin (58).

Etanol, opiodi, paracetamol, benzodiazepini, fenotijazini, indometacin i većina antibiotika nemaju bitnog učinka na antikoagulantno djelovanje lijeka (58).

Krvarenja uzrokovana varfarinom te pretjerani antikoagulantni učinak mogu se zaustaviti prekidom uzimanja lijeka i primjenom oralnog ili parenteralnog vitamina K, svježe smrznute plazme, koncentrata protrombinskoga kompleksa ili rekombinantnoga faktora VIIa. Antagoniziranje učinaka ne ovisi o plazmatskoj koncentraciji varfarina, već o uspostavi normalne aktivnosti koagulacijskoga sustava. U stanjima teških akutnih krvarenja preporučuje se intravenska primjena protrombinskoga kompleksa ili rVIIa zajedno s vitaminom K (58).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Cilj je ovog istraživanja usporediti utjecaj kronične terapije varfarinom na ishod liječenja kroničnog subduralnog hematoma te prikazati povezanost kronične terapije varfarinom i sljedećih entiteta: predoperativnog i postoperativnog CT nalaza, učestalosti revizijskih operacija, trajanja hospitalizacije na Zavodu za neurokirurgiju te vrijednosti po Markwalder ljestvici. Također, cilj je i usporediti dobivene rezultate s već provedenim relevantnim studijama.

## **Hipoteze**

Ova studija temeljena je na sljedećim pretpostavkama:

1. Maksimalna širina predoperativnog CT nalaza KSDH veća je u pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom.
2. Maksimalna širina postoperativnog CT nalaza KSDH veća je u pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom.
3. Revizijske operacije češće su u pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom.
4. Trajanje hospitalizacije na Zavodu za neurokirurgiju veći je u pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom.
5. Klinička slika mjerena pomoću Markwalder ljestvice bit će teža u pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici kojima je dijagnosticiran kronični subduralni hematom na Zavodu za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2018. godine.

*Kriteriji uključenja:*

1. Postavljena dijagnoza kroničnog subduralnog hematoma.
2. Hospitalizacija na Zavodu za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split.

*Kriteriji isključenja:*

1. Pacijenti na terapiji drugim peroralnim antikoagulansima izuzev varfarina.
2. Pacijenti za koje nije bilo moguće odrediti sve istraživane varijable.
3. Pacijenti s nedovoljnim brojem podataka za praćenje.

### **3.2. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.3. Organizacija studije**

Provedena je studija retrospektivna presječna. Istraživanje je kvantitativnog tipa prema ustroju, a s obzirom na obradu podataka opisnog (deskriptivnog) je tipa.

### **3.4. Opis istraživanja**

Izvore podataka za studiju čine pismohrana povijesti bolesti Zavoda za neurokirurgiju te pisani kirurški Protokoli hitnog i elektivnog neurokirurškog operativnog programa. Svakom ispitaniku analizirani su: dob, spol, anamnestičko postojanje traume glave, broj dana od pretrpljene traume glave, uzimanje peroralne antikoagulantne terapije, PV (protrombinsko vrijeme), INR, vrijednost po Markwalder ljestvici, najveća vrijednost preoperativnog i postoperativnog CT nalaza, vrsta operacijskog zahvata, postavljanje subduralnog drena, trajanje hospitalizacije na odjelu Zavoda, anamneza epileptičkog napadaja poslije traume te smrtni ishod liječenja. Svi bolesnici koji zadovoljavaju kriterije uključeni su u navedenu studiju.

### **3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci su prikupljeni pretraživanjem pisanih Protokola hitnih i elektivnih zahvata Zavoda za neurokirurgiju KBC-a Split te pismohrane povijesti bolesti.

#### **3.5.1. Mjere ishoda**

Korelacija između uzimanja kronične peroralne antikoagulantne terapije varfarinom i ishoda liječenja kroničnog subduralnog hematoma određena je sljedećim primarnim mjerama ishoda: trajanjem hospitalizacije na odjelu Zavoda, veličinom predoperativnog i postoperativnog CT nalaza te vrijednosti po Markwalder ljestvici.

Sekundarne mjere ishoda uključuju: dob, spol, anamnestički podatak o traumi glave, broj dana od traume glave, vrijednosti PV-a i INR-a, vrstu operacijskog zahvata, postavljanje subduralnog drena, postojanje epileptičkog napadaja nakon traume glave te eventualni smrtni ishod liječenja.

#### **3.5.2. Statistička obrada podataka**

Svi prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete *Microsoft Office : Microsoft Word* za obradu teksta te *Microsoft Excel* za izradu tabličnog prikaza. Podatci dobiveni laboratorijskim i drugim kliničkim pretragama prikazani su kao frekvencije odnosno postotci za dihotomne varijable (postojanje kronične terapije peroralnim antikoagulansom varfarinom i učinjene revizijske operacije KSDH) te kao aritmetička sredina i standardna devijacija ( $\bar{x} \pm SD$ ) za kontinuirane varijable (maksimalna veličina predoperativnog i postoperativnog CT nalaza, vrijednost po Markwalder ljestvici te trajanje hospitalizacije pacijenata na Zavodu).

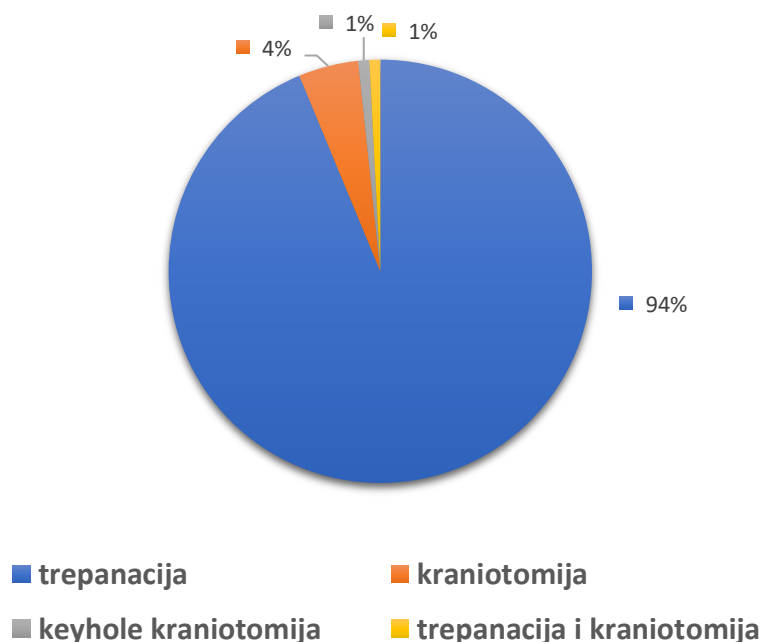
Statistička obrada podataka u ovoj studiji napravljena je pomoću SPSS statističkog paketa, verzija 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Korištena su dva tipa testa: t-test i hi-kvadrat test.

U svim analizama vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom. Rezultati su prikazani u tekstu i tablicama.

## **4. REZULTATI**

Studija uključuje ukupno 240 bolesnika koji su hospitalizirani na Zavodu za neurokirurgiju KBC-a Split u razdoblju od siječnja 2010. godine do prosinca 2018. godine. Od ukupnog broja liječenih bolesnika, njih 172 bili su muškarci (71,67 %), a njih 68 bile su žene (28,33 %). Prosječna dob liječenih bolesnika bila je 79,2 godine.

Od ukupnoga broja bolesnika, tek je jedan pacijent liječen konzervativno i nije operiran (0,42 %). Ostali, njih 239 (99,58 %), operirani su jednom od navedenih tehnika: trepanacija, kraniotomija, *keyhole* kraniotomija ili kombinacijom istih. Trepanacijom je liječeno 225 pacijenata (93,75 %), kraniotomijom 11 (4,58 %), a *keyhole* kraniotomijom njih 2 (0,83 %), kao i kombinacijom trepanacije i kraniotomije (0,83 %) (Slika 8). Trepanacija je morala biti ponovno učinjena u 12 pacijenata (5,33 %).



**Slika 8.** Prikaz izbora različitih operacijskih tehnika u liječenju KSDH.

Korišteno je u prosjeku 1,19 subduralnih drenova po pacijentu. Liječenje se kompliciralo epileptičkim napadajem u 13 pacijenata (5,42 %), a smrtnim je ishodom rezultiralo u njih 33 (13,75 %). Od ukupnog broja ispitanika, u njih 134 (55,83 %) postojao je anamnestički podatak o traumi glave, dok je ostatak ispitanika (44,17 %) negirao traumu glave. Od ispitanika s pozitivnom traumom glave u anamnezi, njih 21 navelo je višestruku traumu glave u prethodna 3 mjeseca (8,75 %). Prosječan broj dana proteklih od pretrpljene traume glave do hospitalizacije na Zavodu iznosi 15,8.

Prosječno protrombinsko vrijeme (PV) ispitanika iznosi 0,92, a INR vrijednost 1,17.

T-testom pokazano je da je razlika u broju dana hospitalizacije na Zavodu među promatranim skupinama pacijenata statistički značajna ( $p = 0,020$ ). Pacijenti koji nisu uzimali peroralnu antikoagulantnu terapiju varfarinom kraće su boravili na odjelu, za razliku od pacijenata koji su primali terapiju. Ostale ispitivane varijable kao glavne mjere ishoda (revizijske operacije, vrijednost po Markwalder ljestvici te veličina predoperativnog i postoperativnog CT nalaza) nisu pokazale statistički značajnu razliku između skupina ( $p < 0,05$ ). Detaljni rezultati prikazani su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Prikaz korelacije ispitivanih varijabli i uzimanja peroralnog antikoagulansa varfarina u kroničnoj terapiji (srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija za kontinuirane varijable; apsolutne i relativne vrijednosti za nominalne varijable).

Ispitivane varijable	Skupina 1 (pacijenti na antikoagulantnoj terapiji) (n = 50)	Skupina 2 (pacijenti bez antikoagulantne terapije) (n = 190)	<i>p</i>
Trajanje hospitalizacije na Zavodu ( <i>broj dana</i> ) $\pm$ SD	22,7 $\pm$ 15,3	17,4 $\pm$ 13,4	<b>0,020 *</b>
Markwalder grade ( <i>vrijednost 0-4</i> ) $\pm$ SD	1,9 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,7	0,621 *
Revizijske operacije:			
<i>Da</i>	6 (1,3)	11 (0,7)	0,133 **
<i>Ne</i>	44 (0,4)	179 (0,2)	
Predoperativni CT nalaz ( <i>cm</i> ) $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,8	0,639 *
Postoperativni CT nalaz ( <i>cm</i> ) $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,5	0,086 *

## **5. RASPRAVA**



Od ukupnog broja liječenih bolesnika, njih 172 bili su muškarci (71,67 %), a 68 ispitanika bilo je ženskog spola (28,33 %). Omjer muškaraca naspram žena u ovoj studiji iznosi 2,53 : 1. U odnosu na druge svjetske studije, u kojima je KSDH mnogo češći kod muškaraca (3 : 1), omjer u korist muškaraca u ovoj studiji nešto je manji. Još nije razjašnjeno zašto se prevalencija ovog neurokirurškog entiteta toliko razlikuje među spolovima (10).

Anamnestički podatak o traumi glave koja je prethodila nastanku kroničnog subduralnog hematoma imalo je 57,76% ispitanika, što je istovjetan podatak rasponu od 50 do 70 % ispitanika s traumom glave u drugim radovima (14, 59, 60).

U studiji iz 2005. godine, Cenić i sur. istraživali su kirurške preferencije prilikom izbora operativne tehnike za kiruršku evakuaciju kroničnog subduralnog hematoma. Ankete su poslane svim pripadnicima *Kanadskog neurokirurškog društva* te se odazvalo 74 % ispitanika. Dokazano je da su kirurzi skloniji trepanaciji kao metodi izbora za operativno liječenje primarnog KSDH (kraniostomija dvjema trepanacijskim rupama), dok za rekurentne i lobulirane hematome preferiraju liječenje kraniotomijom (56). Tausky i sur. u svom su radu dokazali da je kraniostomija dvjema trepanacijskim rupama kao metoda izbora superiornija kraniostomiji jednom trepanacijskom rupom (61). Međutim, Mehta i sur. dokazali su da su kraniostomija (trepanacijska i *twist drill*) i kraniotomija metode iste vrijednosti i jednakih ishoda operativnog liječenja pacijenata s KSDH (62). Pacijenti liječeni ovom kirurškom metodom imali su statistički značajno manju stopu rekurencije, kraće trajanje hospitalizacije na Zavodu te konačno, bitno nižu učestalost infekcija kirurške rane. Istovjetne rezultate prikazali su i Santarius i sur. Isto tako, zaključili su da većina operatera preferira izostaviti postavljanje drena – tek 11% kirurga uvijek završava svoje operacije postavljanjem drena (57). U ovom je istraživanju, provedenom na Zavodu za neurokirurgiju KBC-a Split, trepanacija bila zastupljena u 93,75 % slučajeva, dok su se za kraniotomiju kao metodu liječenja kroničnog subduralnog hematoma kirurzi odlučili u 4,58 % pacijenata. Također, za razliku od već provedenih dostupnih istraživanja, naša je studija pokazala da tek u 3,88 % (od ukupno 240 liječenih pacijenata) nije postavljen dren. Izbor operativnih tehnika liječenja KSDH prikazan je na Slici 9.

U ovoj studiji istraživao je utjecaj nekoliko varijabli (prethodno navedene kao glavne mjere ishoda) na ishod liječenja KSDH pacijenata koji su uzimali varfarin u kroničnoj terapiji.

Stanisic i sur. prikazali su u svom radu iz 2004. godine da potreba za revizijskom operacijom ovisi o mnoštvu rizičnih čimbenika. Kronična antikoagulantna terapija svakako je

jedan od bitnih čimbenika, međutim, sljedeći faktori također imaju određen utjecaj: dob, spol, uzrok nastanka KSDH, preoperativna neurološka prezentacija i pripadajući komorbiditeti pacijenta. Isto tako, zaključili su da sljedeći čimbenici izravno i statistički značajno povećavaju potrebu za izvođenjem revizijske operacije: lokalizacija KSDH frontalno i bazalno, septirani i lobulirani tipovi KSDH, pomak središnje linije (*midline shift*) veći od 5 mm na CT nalazu te prezentacija akutnih krvarenja unutar kroničnog subduralnog hematoma tijekom prva 4 dana poslije operacije (63). Za razliku od toga, Motoie i sur. u radu iz 2018. godine prikazali su kako se varfarin neopravdano smatra rizičnim čimbenikom za razvoj rekurencije KSDH te posljedičnu potrebu za revizijskom operacijom (64). Revizijske operacije u ovom su istraživanju provedene u 12 % pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom te u 5,79 % pacijenata koji nisu primali peroralnu antikoagulantnu terapiju varfarinom. Unatoč tome, ova varijabla nije se pokazala statistički značajnom za našu studiju ( $p = 0,133$ ).

U svom radu iz 2001. godine Gonugunta i Buxton u dva su perioda tijekom 6 godina istraživali utjecaj varfarina na pojavnost KSDH te ishod liječenja istog na velikom uzorku pacijenata. Unatoč popularnoj neurokirurškoj dogmi, pokazali su kako u dvije istraživane skupine (jedna na terapiji varfarinom, druga bez terapije) nije bilo značajne razlike u ishodu liječenja. Međutim, dokazali su i kako je veći broj pacijenata s postavljenom dijagnozom kroničnog subduralnog hematoma uzimao varfarin u svojoj kroničnoj terapiji. To se može objasniti povećanim korištenjem varfarina unazad tri desetljeća posljedično proširenju kliničkih indikacija za propisivanje ovog peroralnog antikoagulansa – prevencija tromboembolijskih incidenata u sljedećim stanjima: prostetički srčani zalistak, atrijska fibrilacija, TIA, DVT i sl. (65, 66). Za razliku od toga, naša je studija ustanovila jednu bitnu razliku u ishodu liječenja između dvije ispitivane skupine: pacijenti koji su uzimali varfarin duže su boravili hospitalizirani na Zavodu za neurokirurgiju ( $22,7 \pm 15,3$  dana) u odnosu na one koji nisu bili na kroničnoj terapiji varfarinom ( $17,4 \pm 13,5$  dana) ( $p = 0,020$ ).

Korelacija varijabli maksimalna veličina predoperativnog CT nalaza ( $p = 0,639$ ) i maksimalna veličina postoperativnog tj.kontrolnog CT nalaza ( $p = 0,086$ ) te uzimanje peroralne varfarinske terapije nije se pokazala statistički bitnom za ovo istraživanje. Motiei–Langroudi i sur. prikazali su da pacijenti na terapiji varfarinom imaju veće volumene KSDH, kao i veći predoperacijski *midline shift* te veću kolekciju rezidualne tekućine prvog poslijeoperacijskog dana na CT–nalazu (67).

Vrijednost po Markwalderovoj ljestvici nije pokazala statistički bitnu razliku između dvije ispitivane skupine ( $p = 0,621$ ).

Provedenim istraživanjem dokazana je povezanost između uzimanja kronične terapije peroralnim antikoagulansima i dužine trajanja hospitalizacije na Zavodu za neurokirurgiju. Postoji nekoliko limitacija ove studije: ispitivano je samo korištenje varfarina u antikoagulantnoj terapiji (danas se često koriste i dabigatran te rivaroksaban) (68–71). Također, značajan broj pacijenata s postavljenom dijagnozom KSDH nije uključen u istraživanje zbog nedostatka podataka u praćenju poslije hospitalizacije ili zbog nemogućnosti određivanja svih ispitivanih varijabli.

Potrebna su daljnja istraživanja i analize većih populacija ispitanika kako bi se utvrdio utjecaj drugih peroralnih antikoagulansa, izuzev varfarina, na nastanak i ishod liječenja kroničnog subduralnog hematoma (72–74).

## **6. ZAKLJUČCI**

Sljedeći zaključci proizlaze iz provedenog istraživanja:

1. Maksimalna širina predoperativnog CT nalaza KSDH nije se statistički značajno razlikovala među promatranim skupinama.
2. Maksimalna širina postoperativnog CT nalaza KSDH nije se statistički značajno razlikovala među promatranim skupinama.
3. Broj revizijskih operacija nije se statistički značajno razlikovao među promatranim skupinama.
4. Trajanje hospitalizacije na Zavodu za neurokirurgiju veći je u pacijenata na kroničnoj terapiji varfarinom.
5. Klinička slika mjerena pomoću Markwalder ljestvice nije se statistički značajno razlikovala među promatranim skupinama.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 407–11.
2. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1997. str. 203–5.
3. Chari A, Kolias AG, Borg N, Santarius T. Medical and Surgical Management of Chronic Subdural hematomas. U: Winn H. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 310–7.
4. Moore KL, Dalley AF, Agur MR. Clinically Oriented Anatomy. 7. izdanje. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
5. National Neurosurgical Procedural Statistics. Rolling Meadows, Illinois: American Association of Neurological Surgeons; 2006.
6. Kudo H, Kuwamura K, Izawa I. Chronic subdural hematoma in elderly people: present status on Awaji Island and epidemiological prospect. *Neurol Med Chir.* 1992;32:207–9.
7. Balser D, Farooq S, Mehmood T. Actual and projected incidence rates for chronic subdural hematomas in United States Veterans Administration and civilian populations. *J Neurosurg.* 2015;123:1209–15.
8. Karibe H, Kameyama M, Kawase M. Epidemiology of chronic subdural hematomas. *No Shinkei Geka.* 2011;39:1149–53.
9. Kemp AM. Investigating subdural haemorrhage in infants. *Arch Dis Child.* 2002;86:98–102.
10. Mondorf Y, Abu-Owaimer M, Gaab MR, Oertel JM. Chronic subdural hematoma craniotomy versus burr hole trepanation. *Br J Neurosurg.* 2009;23:612–6.
11. Beck J, Gralla J, Fung C. Spinal cerebrospinal fluid leak as the cause of chronic subdural hematomas in nongeriatric patients. *J Neurosurg.* 2014;121:1380–7.
12. Ohba S, Kinoshita Y, Nakagawa T, Murakami H. The risk factors for recurrence of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev.* 2012;36:145–50.
13. Miranda LB, Braxton E, Hobbs J, Quigley MR. Chronic subdural hematoma in the elderly: not a benign disease. *J Neurosurg.* 2011;114:72–6.
14. Ramachandran R, Hegde T. Chronic subdural hematomas: causes of morbidity and mortality. *Surg Neurol.* 2007;67:367–72.
15. Haines DE. On the question of a subdural space. *Anat Rec.* 1991;230:3–21.
16. Haines DE, Harkey HL, Mefty OA. The subdural space: a new look at an outdated concept. *J Neurosurg.* 1993;32:111–20.

17. Frederickson RG. The subdural space interpreted as a cellular layer of meninges. *Anat Rec.* 1991;230:38–51.
18. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1067–73.
19. Yamashima T, Yamamoto S, Friede RL. The role of endothelial gap junctions in the enlargement of chronic subdural hematomas. *J Neurosurg.* 1983;59:298–303.
20. Virchow R. Das hamatom der dura mater. *Verh Phys Med Ges Wurzburg.* 1857;7:134–42.
21. Stoodley M, Weir B. Contents of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Clin N Am.* 2000;11:425–34.
22. Markwalder TM, Reulen HJ. Influence of neomembranous organisation, cortical expansion and subdural pressure on the post-operative course of chronic subdural haematoma: an analysis of 201 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;79:100–6.
23. Koizumi H, Fukamachi A, Wakao T, Tasaki T, Nagaseki Y, Yanai Y. Traumatic subdural hygromas in adults: on the possibility of development of chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1981;21:397–406.
24. Lee KS, Bae WK, Bae HG, Yun IG. The fate of traumatic subdural hygroma in serial computed tomographic scans. *J Korean Med Sci.* 2000;15:560–8.
25. Lee KS, Bae WK, Park YT, Yun IG. The pathogenesis and fate of traumatic subdural hygroma. *Br J Neurosurg.* 1994;8:551–8.
26. Lee KS. Natural history of chronic subdural haematoma. *Brain Inj.* 2004;18:351–8.
27. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999;341:738–46.
28. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131:417–30.
29. Weigel R, Schilling L, Schmiedek P. Specific pattern of growth factor distribution in chronic subdural hematoma (CSH): evidence for an angiogenic disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:811–8.
30. Hong HJ, Kim YJ, Yi HJ. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol.* 2009;71:161–5.
31. Kitazono M, Yokota H, Satoh H. Measurement of inflammatory cytokines and thrombomodulin in chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52:810–5.



32. Osuka K, Watanabe Y, Usuda N. Eotaxin-3 activates the Smad pathway through the transforming growth factor beta 1 in chronic subdural hematoma outer membranes. *J Neurotraum*. 2014;31:1451–6.
33. Fujisawa H, Ito H. Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator in the lining wall of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 1991;35:441–5.
34. Ito H, Saito K, Yamamoto S. Tissue-type plasminogen activator in the chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 1988;30:175–9.
35. Ito H, Komai T, Yamamoto S. Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*. 1978;48:197–200.
36. Nakagawa T, Kodera T, Kubota T. Expression of matrix metalloproteinases in the chronic subdural haematoma membrane. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142:61–6.
37. Sajanti J, Majamaa K. High concentrations of procollagen propeptides in chronic subdural haematoma and effusion. *J Neurol Neurosurg Ps*. 2003;74:522–4.
38. Ito H, Shimoji T, Yamamoto S. Colloidal osmotic pressure in chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1988;28:650–3.
39. Gardner WJ. Traumatic subdural hematoma with particular reference to the latent interval. *Arch Neurol Ps*. 1932;27:847–58.
40. Macdonald RL. Pathophysiology of Chronic Subdural Hematomas. U: Winn H. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 304–9.
41. Weir B. Oncotic pressure of subdural fluids. *J Neurosurg*. 1980;53:512–5.
42. Labadie EL, Sawaya R. Fibrinolysis and the Central Nervous System. Fibrinolysis in the Formation and Growth of Chronic Subdural Hematomas. 1. izdanje. Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc; 1990. str. 141–8.
43. Drapkin AJ. Chronic Subdural Hematoma: Pathophysiological Basis of Treatment. *Br J Neurosurg*. 1991;5:467–73.
44. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Koliass AG, Hutchinson PJ. Working toward rational and evidence-based treatment of chronic subdural hematoma. *Clin Neurosurg*. 2010;57:112–22.
45. Greenberg M. Traumatic Hemorrhagic Conditions. U: Greenberg M. Handbook of Neurosurgery. New York: Thieme; 2016. str. 898–901.
46. Bešenski N, Janković S, Buča A. Klinička neuroradiologija mozga. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 206–8.

47. Berghauer Pont LM, Dirven CM, Dippel DW, Verweij BH, Dammers R. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2012;19:1397–403.
48. Holl DC, Volovici V, Dirven CMF. *Acta Neurochir*. Corticosteroid treatment compared with surgery in chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. 2019. doi: 10.1007/s00701-019-03881-w.
49. Almenawer SA, Farrokhyar F, Hong C, Alhazzani W, Manoranjan B, Yarascavitch B i sur. Chronic subdural hematoma management: a systematic review and meta-analysis of 34,829 patients. *Ann Surg*. 2014;259:449–57.
50. Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE. The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev*. 2012;35:155–69.
51. Hamilton MG, Frizzell JB, Tranmer BI. Chronic subdural hematoma: the role for craniotomy reevaluated. *Neurosurg*. 1993;33:67–72.
52. Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosur Ps*. 2003;74:937–43.
53. Lega BC, Danish SF, Malhotra NR, Sonnad SS, Stein SC. Choosing the best operation for chronic subdural hematoma: a decision analysis. *J Neurosurg*. 2010;113:615–21.
54. Sahyouni R, Mahboubi H, Tran P, Roufail JS, Chen JW. Membranectomy in Chronic Subdural Hematoma: Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;104:418–29.
55. Kotwica Z, Brzeziński J. Chronic subdural haematoma treated by burr holes and closed system drainage: Personal experience in 131 patients, *Brit J Neurosurg*. 1991;5:461–5.
56. Cenic A, Bhandari M. Management od Chronic Subdural Hematoma: A National Survey and Literature Review. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:501–6.
57. Santarius T, Lawton R. The management of primary chronic subdural haematoma: a questionnaire survey of practice in the United Kingdom and the Republic of Ireland. *Brit J Neurosurg*. 2008;22:529–34
58. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 594-7.
59. Stroobandt G, Fransen P, Thauvoy C, Menard E. Pathogenetic factors in chronic subdural haematoma and causes of recurrence after drainage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;137:6–14.
60. Mori K, Maeda M. Surgical treatment of chronic subdural hematoma in 500 consecutive cases: clinical characteristics, surgical outcome, complications, and recurrence rate. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41:371–81.

61. Taussky P, Fandino J, Landolt H. Number of burr holes as independent predictor of postoperative recurrence in chronic subdural haematoma. *Brit J Neurosurg.* 2008;22:279–82.
62. Mehta V, Harward SC, Sankey EW, Nayar G, Codd PJ. Evidence based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: A review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2018;50:7–15.
63. Stanisic M, Lund-Johansen M, Mahesparan R. Treatment of chronic subdural hematoma by burr-hole craniostomy in adults: influence of some factors on postoperative recurrence. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147:1249–57.
64. Motoie R, Karashima S, Otsuji R, Ren N, Nagaoka S, Maeda K i sur. Recurrence in 787 Patients with Chronic Subdural Hematoma: Retrospective Cohort Investigation of Associated Factors Including Direct Oral Anticoagulant Use. *World Neurosurg.* 2018;118:87–91.
65. Gonugunta V, Buxton N. Warfarin and chronic subdural hematomas. *Brit J Neurosurg.* 2001;15:514–7.
66. Rust T, Kierner N, Erasmus A. Chronic subdural haematomas and anticoagulation or anti-thrombotic therapy. *J Clin Neurosci.* 2006;13:823–7.
67. Motiei-Langroudi R, Stippler M, Shi S, Adeeb N, Gupta R, Griessenauer CJ i sur. Factors predicting reoperation of chronic subdural hematoma following primary surgical evacuation. *J Neurosurg.* 2018;129:1143-50.
68. Blair HA, Keating GM. Dabigatran Etxilate: A Review in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Drugs.* 2017;77:331–44.
69. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3:12–21.
70. Koscielny J, von Heymann C, Bauersachs R, Mouret P, Antz M. Perioperative anticoagulation with NOAC using the example of rivaroxaban. *MMW Fortschr Med.* 2017;159:18–23.
71. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J.* 2019. doi: 10.5694/mja2.50201.
72. Wang H, Zhang M, Zheng H, Xia X, Luo K, Guo F i sur. The effects of antithrombotic drugs on the recurrence and mortality in patients with chronic subdural hematoma. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e13972.

73. Fornebo I, Sjavik K, Alibeck M. Role of antithrombotic therapy in the risk of hematoma recurrence and thromboembolism after chronic subdural hematoma evacuation: a population-based consecutive cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159:2045–52.
74. Licci M, Kamenova M, Guzman R. Influence of postoperative thrombosis prophylaxis on the recurrence of chronic subdural hematoma after burr-hole drainage. *Crit Care Med*. 2018;46:26–32.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovog istraživanja odrediti postojanje korelacije između uzimanja peroralnog antikoagulansa varfarina u kroničnoj terapiji i ishoda liječenja kroničnog subduralnog hematoma s posebnim osvrtom na: anamnestičke podatke, epidemiološke podatke, kliničku sliku te korištenje antikoagulacijske terapije.

**Ispitanici i metode:** Od siječnja 2010. do prosinca 2018. u studiju je ukupno uključeno 240 ispitanika. Podijeljeni su u dvije skupine s obzirom na to jesu li ili nisu uzimali varfarin u kroničnoj antikoagulantnoj terapiji. Glavne mjere ishoda su: veličina predoperativnog i postoperativnog CT nalaza, Markwalder ljestvica, revizijske operacije te trajanje hospitalizacije na odjelu Zavoda.

**Rezultati:** Pacijenti koji su uzimali peroralni antikoagulans varfarin u prosjeku su duže boravili na odjelu Zavoda ( $22,7 \pm 15,3$  dana) u odnosu na pacijente koji nisu uzimali antikoagulacijsku terapiju ( $17,4 \pm 13,5$  dana) ( $p = 0,020$ ). Ostale promatrane varijable nisu se pokazale statistički značajnima.

**Zaključak:** Ovim smo istraživanjem uspjeli dokazati postojanje statistički značajne korelacije između trajanja hospitalizacije na odjelu i uzimanja varfarina kao peroralnog antikoagulansa u kroničnoj terapiji. Ostatak ispitivanih korelacija nije se pokazao statistički značajnim. Potrebna su daljnja istraživanja i analize većih populacija ispitanika kako bi se utvrdio utjecaj drugih peroralnih antikoagulansa, izuzev varfarina, na nastanak i ishod liječenja kroničnog subduralnog hematoma.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Influence of oral anticoagulation warfarin therapy on treatment outcome of chronic subdural hematomas at the University Hospital of Split: Department of Neurosurgery from 2010 to 2018.

**Objectives:** The goal of this study was to determine if taking chronic oral anticoagulant warfarin therapy affects treatment outcome of chronic subdural hematoma, with special attention to: anamnestic data, epidemiological data, clinical presentation and usage of anticoagulation therapy.

**Patients and methods:** This study included 240 participants in period between January 2010 and December 2018. They were divided into two groups whether they were or they were not taking warfarin anticoagulation therapy. The primary outcome measures were: size of preoperative and postoperative CT finding, Markwalder grade, revision surgeries and duration of time patients were hospitalized at the neurosurgical ward (shown in days).

**Results:** Patients taking oral anticoagulant warfarin were averagely hospitalized longer ( $22.7 \pm 15.3$  days) than those who did not take oral anticoagulation treatment ( $17.4 \pm 13.5$  days). This correlation has been shown to be statistically significant.

**Conclusion:** This study has successfully demonstrated only statistically significant correlation between number of days patients spent at the neurosurgical ward and taking warfarin as chronic oral anticoagulation therapy. Other examined correlations showed no statistical significance. Further research and analysis of larger number of subjects are required in order to define the influence of other oral anticoagulation drugs (warfarin excluded) on occurrence and treatment outcome of chronic subdural haematoma.



## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODATCI**

Ime i prezime: Karlo Prižmić

Datum rođenja: 1. srpnja 1995.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Doverska 28, Split, Hrvatska

E-mail: [prizmic.karlo@gmail.com](mailto:prizmic.karlo@gmail.com)

## **ŠKOLOVANJE**

2001. – 2009. Osnovna škola Mertojak, Split

2009. – 2013. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Poznavanje stranih jezika: engleski jezik (C2)

talijanski jezik (B1)

Vozač B kategorije

Službeni vaterpolski sudac HVS-a od 2017.